

**RADIATION-SENSITIZING AGENT****BEST AVAILABLE COPY**

**Patent number:** JP61167616  
**Publication date:** 1986-07-29  
**Inventor:** KAGITANI TSUTOMU; others: 06  
**Applicant:** ADEKA ARGUS CHEM CO LTD; others: 01  
**Classification:**  
**- international:** A61K31/425; A61K31/445; A61K31/495;  
A61K31/535  
**- european:**  
**Application number:** JP19850008514 19850122  
**Priority number(s):**

**Abstract of JP61167616**

**PURPOSE:** To provide the titled sensitizer containing a nitrothiazole compound as an active component.

**CONSTITUTION:** A radiation-sensitizing agent effective to promote the inactivation of refractory hypoxic cell existing in malignant tumor is produced by using the compound of formula {R is halogen or -N(R1)-R2 [R1 is H, alkyl, hydroxyalkyl, alkyl having ether bond, etc.; R2 is R1, acyl or -R3-N(R4)-R5 (R3 is alkylene; R4 is R1; R5 is R1 or acyl); R1 and R2 or R4 and R5 may together form an alkylene, etc.]} as an active component. Dose of the compound is 20-3,000mg for oral drug, 0.5-500mg for injection and 20-200mg for suppository.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭61-167616

⑤ Int.Cl.<sup>4</sup>A 61 K 31/425  
31/445  
31/495

識別記号

ADU

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)7月29日

※審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 放射線増感剤

⑯ 特 願 昭60-8514

⑰ 出 願 昭60(1985)1月22日

⑱ 発 明 者 鍵 谷 勤 京都市左京区吉田神楽岡町3番地の16

⑲ 発 明 者 皆 川 源 信 越谷市七左町1-207-3

⑳ 発 明 者 中 原 豊 岩槻市南下新井406-71

㉑ 発 明 者 木 村 凌 治 京都市左京区一乗寺弘殿町56 ハイムフロイデナー乗寺3  
F-C-8㉒ 出 願 人 アデカ・アーガス化学 東京都荒川区東尾久8丁目4番1号  
株式会社㉓ 出 願 人 日本触媒化学工業株式 大阪市東区高麗橋5丁目1番地  
会社㉔ 代 理 人 山 口 剛 男  
最終頁に続く

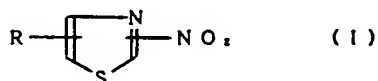
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

放射線増感剤

## 2. 特許請求の範囲

次の一般式(1)で表されるニトロチアゾール化合物を活性成分として含有してなる、放射線増感剤。



(式中、Rはハロゲン原子または-N(R<sub>1</sub>)-R<sub>2</sub>を示し、R<sub>1</sub>は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、エーテル結合を有するアルキル基またはヒドロキシル基及びエーテル結合を有するアルキル基を示し、R<sub>2</sub>はR<sub>1</sub>で表される基、アシル基または-R<sub>3</sub>-N(R<sub>4</sub>)-R<sub>5</sub>を示し、R<sub>3</sub>はアルキレン基を示し、R<sub>4</sub>はR<sub>1</sub>で表される基を示し、R<sub>5</sub>はR<sub>1</sub>で表される基またはアシル基を示す。また、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>またはR<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>は互いに結合してアルキレン基またはオキサジアルキレン基を示してもよく、

さらにR<sub>1</sub>とR<sub>5</sub>は互いに結合してアルキレン基を示してもよい。)

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は放射線増感剤に関し、詳しくは、特定のニトロチアゾール化合物を活性成分として含有してなる、悪性腫瘍中に存在する難治癌生低酸素細胞の放射線照射による不活性化を促進する放射線増感剤に関する。

従来悪性腫瘍の治療法として、放射線治療法、外科治療法、化学治療法、免疫治療法等が用いられており、なかでも放射線治療法は長年に渡って利用されている効果的な治療法である。

しかしながら、放射線治療によっても治癒しない場合のあること、及び一旦は治癒しても腫瘍が再発する場合のあることが問題とされている。

この原因として、腫瘍組織自身の持つ放射線抵抗性及び酸素が欠乏した放射線抵抗性の細胞が腫瘍中に存在すること等があげられる。事実、放射線照射実験において、酸素を排除した雰囲気中の細胞は、酸素共存下の細胞の2～3倍も放射線に

対して抵抗力を有することが知られている。

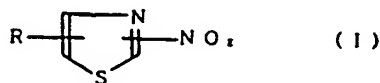
このような現状から、放射線に対する低酸素細胞の感受性を高める薬剤としての低酸素細胞増感剤は放射線治療効果を向上させる極めて有効な手段としてその開発が強く要望されていた。

このような観点から、従来、いくつかの低酸素細胞増感剤が開発され、例えば、ニトロイミダゾール誘導体がその代表的なものとして知られている。

しかしながら、ニトロイミダゾール誘導体の代表的な化合物の一つであるミソニダゾールは動物移植腫瘍実験において無添加時の約2倍の増感効果を示すが、神経毒性を有するため大量投与が困難であり、臨床応用可能な投与量で人体に適用した結果からは増感効果が認められていない。

本発明者等は、低濃度でより高い増感効果を奏する化合物を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、次の一般式(1)で表される特定の置換基を有するニトロチアゾール化合物が低酸素細胞の放射線に対する感受性を著しく増加させ、放射線治療の

効果を増大させ得ることを見出した。



(式中、Rはハロゲン原子または-N(R<sub>1</sub>)-R<sub>2</sub>を示し、R<sub>1</sub>は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、エーテル結合を有するアルキル基またはヒドロキシル基及びエーテル結合を有するアルキル基を示し、R<sub>2</sub>はR<sub>1</sub>で表される基、アシル基または-R<sub>3</sub>-N(R<sub>4</sub>)-R<sub>5</sub>を示し、R<sub>3</sub>はアルキレン基を示し、R<sub>4</sub>はR<sub>1</sub>で表される基を示し、R<sub>5</sub>はR<sub>1</sub>で表される基またはアシル基を示す。また、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>またはR<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>は互いに結合してアルキレン基またはオキサジアルキレン基を示してもよく、さらにR<sub>1</sub>とR<sub>3</sub>は互いに結合してアルキレン基を示してもよい。)

以下、本発明の特定の置換基を有するニトロチアゾール化合物について詳述する。

上記化合物において、アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、

イソブチル、第二ブチル、アミル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソオクチル、2-エチルヘキシル等があげられ、ヒドロキシアルキル基としては2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル等があげられ、エーテル結合を有するアルキル基としてはメトキシエチル、エトキシエチル、ブトキシエチル、エトキシエトキシエチル等があげられ、ヒドロキシル及びエーテル結合を有するアルキル基としては2-(2'-ヒドロキシエトキシ)エチル等があげられる。

アシル基としてはアセチル、プロピオニル、ブチロイル、オクタノイル、アクリロイル、メタクリロイル、ベンゾイル等があげられる。

アルキレン基としてはメチレン、エチレン、トリメチレン、1,2-プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、1,5-ヘキシレン、2,6-ヘプタレン、ヘキサメチレン等があげられる。

オキサジアルキレン基としては、オキサジエチレン等があげられる。

従って、本発明の前記一般式で表される化合物

としては、2-プロモ-5-ニトロチアゾール、2-アミノ-5-ニトロチアゾール、2-アセチルアミノ-5-ニトロチアゾール、2-(2'-ヒドロキシエチル)アミノ-5-ニトロチアゾール、2-モルホリノ-5-ニトロチアゾール、2-ピペリジノ-5-ニトロチアゾール、2-(2'-ピペリジノエチル)アミノ-5-ニトロチアゾール、2-(2'-モルホリノエチル)アミノ-5-ニトロチアゾール、2-(2'-ジメチルアミノエチル)アミノ-5-ニトロチアゾール、2-(3'-ジメチルアミノプロピル)アミノ-5-ニトロチアゾール、2-ニトロ-5-(2'-ヒドロキシエチル)アミノチアゾール、2-(4'-メチルピペラジノ)-5-ニトロチアゾール、2-(2'-(4'-メチルピペリジノ)エチルアミノ)-5-ニトロチアゾール、2-(3'-ピペリジノプロピルアミノ)-5-ニトロチアゾール、2-(3'-(2'-メチルピペリジノ)プロピルアミノ)-5-ニトロチアゾール、2-(3'-(4'-メチルピペリジノ)プロピルアミノ)-5-ニトロチアゾール、2-(3'-モルホリノプロピルアミノ)-5-ニトロチアゾール、2-(4'-メチルホモピペラジノ)-5-ニトロチアゾール

ル等があげられる。

また、これらの化合物は当然ながら酸付加塩であってもよく、この酸付加塩を形成する酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸及び酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、乳酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸があげられる。

これらの化合物のあるものは公知であり、また新規な化合物も、例えば、ハロニトロチアゾール化合物と対応するアミン化合物とを反応させることによって容易に製造することができる。

次に、本発明の化合物を具体的な製造例を記すが、本発明はこれらの製造例によって限定されるものではない。

#### 製造例 1

2-(2'-ビペリジノエチル) アミノ-5-ニトロチアゾール（塩酸塩）の製造。

2-クロロ-5-ニトロチアゾール 1 g を 10 ml のテトラヒドロフラン（THF）に溶解し、ここにトリエチルアミン 0.7 g 及び 1-(2'-アミノエチル)

分析の結果も目的物とよく一致し、目的物であることを確認した。

#### 製造例 3

2-(2'-ジメチルアミノエチル) アミノ-5-ニトロチアゾール（塩酸塩）の製造。

1-(2'-アミノエチル) ビペリジン 0.82 g に代えて N,N-ジメチルエチレンジアミン 0.56 g を用いる他は製造例 1 と同様の操作により、融点 185.5℃（分解）の白色粉末を得た。

赤外分光分析の結果、3200、2700~2400、1595、1510 及び 1355  $\text{cm}^{-1}$  に吸収があり、また元素分析の結果も目的物とよく一致し、目的物であることを確認した。

本発明の上記化合物は放射線治療における増感剤として有用であり、その投与量は腫瘍の種類及び化合物によっても異なるが、一般には、経口剤では 20~3000 mg、注射剤では 0.5~500 mg、座剤では 20~200 mg であり、最適投与量は、症状に応じた医師の判断に基づき、放射線の種類、照射線量、照射分割度等に応じて決定される。

ビペリジン 0.82 g を 2 ml の THF に溶解した溶液を加えた。

0℃で3時間攪拌した後1規定の塩酸を加え、THFを溜去した。

エーテルで未反応の原料を抽出除去した後、水層を乾固し、残渣をメタノールから再結晶し、融点 172.2℃（分解）の白色粉末を得た。

赤外分光分析の結果、3200、2800~2600、1630、1520 及び 1340  $\text{cm}^{-1}$  に吸収があり、また元素分析の結果も目的物とよく一致し、目的物であることを確認した。

#### 製造例 2

2-(2'-モルホリノエチル) アミノ-5-ニトロチアゾール（塩酸塩）の製造。

1-(2'-アミノエチル) ビペリジン 0.82 g に代えて 1-(2'-アミノエチル) モルホリン 0.83 g を用いる他は製造例 1 と同様の操作により、融点 183.0℃（分解）の白色粉末を得た。

赤外分光分析の結果、3200、2700~2400、1590、1540、1370 及び 1130  $\text{cm}^{-1}$  に吸収があり、また元素

また、本発明の化合物の投与形態には特に制約はなく、担体として薬学分野で通常使用されるものが使用でき、この分野で慣用されている手段に従って調製される。

以下に、本発明化合物の放射線増感効果を具体的な実施例によって示す。

#### 実施例

V-79チャイニーズハムスター細胞における放射線増感効果をみるために、V-79細胞10万個をガラスシャーレに単層で培養しておき、対数相のV-79細胞を調製した。

所定濃度の供試化合物のメジウム溶液をシャーレに添加し、37℃で60分間静置した。

これを室温で密閉容器に入れ、窒素ガスを10分間流して酸素を排除し、1.6 Gy/分の線量率でX線を照射した。

照射後リン酸緩衝液で洗浄し、トリプシンで単細胞にした後、所定量を培養シャーレに入れ、メジウム 5 ml を加え 37℃で 7 日間培養し、染色後に水洗し、生じたコロニー数を測定した。

比較として、化合物を含まないメジウム溶液だけを加え、窒素下で照射したもの及び空気存在下で照射したものについても試験を行った。

これらの数値より、細胞の生存率を計算し、照射線量に対する生存率の対数をプロットすると直線関係が得られる。

この直線と、生存率が1.0なる水平直線の交点を求めて誘導期間線量:  $D_q$  (Gy) を、直線の勾配から生存率を1/10に減少させるために必要な照射線量:  $D_{10}$  (Gy) を求めた。

また、細胞を99.9%不活性化するために必要な照射線量 ( $D_{0.1\%} = D_q + 3 D_{10}$ ) を求め、空气中照射の値 ( $D_{0.1\%}^{\text{空}}$ ) との比 ( $D_{0.1\%}^{\text{空}}/D_{0.1\%}$ ) 及び窒素気流下照射の値との比 ( $D_{0.1\%}^{\text{空}}/D_{0.1\%}^{\text{空}}$ ) を求め、それぞれ空気基準増感比 (SARA数) 及び窒素基準増感比 ( $N_2$ 基準SARA数) と定義した。

得られた結果を第1表に示す。

第1表

No	供試化合物	*1: 濃度	*2: $D_q$	*2: $D_{10}$	*2: $D_{0.1\%}$	SARA数	$N_2$ 基準SARA数
1	なし (空気存在下)	—	2.4	3.5	12.9	1.00	2.40
2	なし (窒素気流下)	—	5.8	8.4	31.0	0.42	1.00
3	ミソニダゾール	1.0	3.9	6.0	21.9	0.57	1.37
4	2-プロモ-5-ニトロチアゾール	0.2	2.4	3.5	12.9	1.00	2.40
5	同上	1.0	2.3	3.3	12.2	1.06	2.54
6	2-アミノ-5-ニトロチアゾール	1.0	3.5	5.1	18.8	0.69	1.65
7	2- $\alpha$ -ヒドロキシエチル)-アミノ-5-ニトロチアゾール	1.0	3.4	5.1	18.7	0.69	1.66
8	2-メルホリノ-5-ニトロチアゾール	1.0	3.6	5.2	19.2	0.67	1.61
9	2-ピペリジノ-5-ニトロチアゾール	1.0	3.3	5.0	18.3	0.70	1.69
10	2-ニトロ-5- $\alpha$ -ヒドロキシエチル)-アミノチアゾール	1.0	3.5	5.2	19.1	0.68	1.62
11	2-アセチルアミノ-5-ニトロチアゾール	1.0	3.8	5.5	20.3	0.64	1.53

第1表続き

11	2- $\alpha$ -ピペリジノエチル)-アミノ-5-ニトロチアゾール	1.0	2.6	3.9	14.3	0.90	2.17
12	2- $\alpha$ -メルホリノエチル)-アミノ-5-ニトロチアゾール	1.0	2.9	4.2	15.5	0.83	2.00
13	2- $\alpha$ -ジメチルアミノエチル)-アミノ-5-ニトロチアゾール	1.0	2.8	4.1	15.1	0.85	2.05
14	2- $\alpha$ -ジメチルアミノプロピル)-アミノ-5-ニトロチアゾール	1.0	2.9	4.3	15.8	0.82	1.96
15	2-(4'-メチルピペラジノ)-5-ニトロチアゾール	1.0	3.1	4.4	16.3	0.79	1.90

\*1: 濃度 (mM)    \*2: 照射線量 (Gy)

第1頁の続き

⑤Int.Cl.

A 61 K 31/535  
// C 07 D 277/58

識別記号

A G Z

庁内整理番号

7330-4C

⑦発明者	椿本	恒雄	豊中市新千里北町2丁目10番4号
⑦発明者	鷺海	量一	茨木市新堂3丁目19番7号
⑦発明者	阪野	公一	京都市伏見区石田桜木町3 醍醐石田団地13-508